

F1

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
25 juillet 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/057258 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 403/12, 401/12, 401/14, A61K 31/55, A61P 35/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/00149

(22) Date de dépôt international :  
16 janvier 2002 (16.01.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/00639 18 janvier 2001 (18.01.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES  
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 22 rue Garnier,  
F-92200 Neuilly-sur-Seine (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASARA,  
Patrick** [FR/FR]; 740, chemin Pré Seigneur, F-78670  
Villennes sur Seine (FR). **LE DIGUARHER, Thierry**  
[FR/FR]; 2, rue Jean de la Fontaine, F-92500 Rueil

Malmaison (FR). **DOREY, Gilbert** [FR/FR]; 21, avenue  
du Maréchal Douglas Haig, F-78000 Versailles (FR).  
**HICKMAN, John** [GB/FR]; 136, rue de Tocqueville,  
F-75017 Paris (FR). **PIERRE, Alain** [FR/FR]; 9, chemin  
des Bois Janeaudes, F-78580 Les Alluets le Roi (FR).  
**TUCKER, Gordon** [FR/FR]; 112 bis, rue Cardinet,  
F-75017 Paris (FR). **GUILBAUD, Nicolas** [FR/FR]; 21,  
route des Puits, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).  
**FAUCHERE, Jean-Luc** [CH/FR]; 13, rue d'Orléans,  
F-92210 Saint-Cloud (FR). **ORTUNO, Jean-Claude**  
[FR/FR]; 5, avenue Marcel Hirbec, F-78380 Bois D'Arcy  
(FR).

(74) Mandataire : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 1, rue  
Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

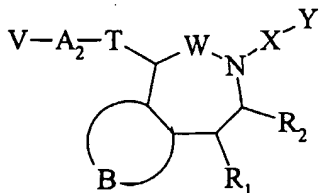
(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet eurasien (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: CYCLO'DIAZEPANE DERIVATIVES WHICH ARE USED AS FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS AND  
METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE CYCLO'DIAZEPANE, UTILES COMME INHIBITEURS DE FARNESYLTRANSFERASE AINSI  
QUE LEUR PROCEDE DE PREPARATION



(I)

(57) Abstract: A compound having the formula (I), wherein  
X denotes an alkylene group or chain, CO, S(O)<sub>n</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>-,  
-CO-A<sub>1</sub>-, -A-S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>-, or -A<sub>1</sub>-CO-A<sub>1</sub>-, Y denotes a substituted or  
non-substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl group;  
W denotes a CO or CH<sub>2</sub> group; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> denote independently a  
hydrogen or a substituted or non-substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl  
or heterocycloalkyl group, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together form a linkage; T  
denotes a CH(R<sub>3</sub>)-, -N(R<sub>3</sub>)- or N(R<sub>3</sub>)CO- group; V denotes a hydrogen  
atom or a substituted or non-substituted aryl or heteroaryl group;  
A<sub>2</sub> denotes a [C(R<sub>4</sub>)(R'<sub>4</sub>)]<sub>p</sub> group; R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are as defined in the

description. Médicaments.

(57) Abrégé : Composé de formule (I) dans laquelle: X représente une liaison ou un groupement alkylène, CO, S(O)<sub>n</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-  
A<sub>1</sub>-, -CO-A<sub>1</sub>-, -A-S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>-, ou -A<sub>1</sub>-CO-A<sub>1</sub>-, Y représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle, non  
substitués ou substitués, W représente un groupement CO ou CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment un hydrogène ou un  
groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle, non substitués ou substitués, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble une  
liaison, T représente un groupement -CH(R<sub>3</sub>)-, -N(R<sub>3</sub>)- ou -N(R<sub>3</sub>)CO-, V représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle ou  
hétéroaryle non substitués ou substitués, A<sub>2</sub> représente un groupement [C(R<sub>4</sub>)(R'<sub>4</sub>)]<sub>p</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que définis dans la description.  
Médicaments.

WO 02/057258 A1



CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, TR).

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

DERIVES DE CYCLO'DIAZEPANE, UTILES COMME INHIBITEURS DE FARNESYLTRANSFERASE  
AINSI QUE LEUR PROCEDE DE PREPARATION

La présente invention concerne de nouveaux composés cyclo[d]azépane, leur procédé de  
5 préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention sont utiles comme inhibiteurs de farnésyltransférase.

De nombreuses protéines subissent des altérations post-traductionnelles qui altèrent leur  
localisation et leur fonction. En particulier, des modifications de type lipidique permettent  
l'ancrage dans la membrane plasmique de certaines protéines inactives sous leur forme  
10 libre, une étape cruciale pour assurer leur fonction. C'est le cas de la prénylation  
(*Curr. Opin. Cell. Biol.*, 4, 1992, 1008-1016) qui est catalysée par plusieurs enzymes: la  
farnésyltransférase (FTase) et les deux géranylgéranyltransférases (GGTase-I et  
GGTase-II) qui accrochent un groupe,prényl à 15 (*trans,trans*-farnésyl) ou 20 carbones  
(*all-trans*-géranylgéranyl) sur la partie carboxyterminale des protéines substrats (*J. Biol.*  
15 *Chem.*, 271, 1996, 5289-5292 ; *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7, 1997, 873-880). La FTase  
catalyse ce transfert à partir de farnésyl pyrophosphate pour former un lien thioéther sur la  
cystéine de la séquence térapeptidique terminale consensus CA<sub>1</sub>A<sub>2</sub>X retrouvée sur les  
substrats protéines, où C désigne la cystéine, A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> un acide aminé aliphatique et X une  
sérine, une alanine ou une méthionine. La GGTase-I utilise du géranylgéranyl  
20 pyrophosphate comme substrat donneur pour effectuer un transfert similaire, mais cette  
fois la séquence consensus CAAX se termine par une leucine ou une phénylalanine. Ces  
deux enzymes hétérodimériques partagent une sous-unité alpha de 48 kDa, et possèdent  
deux chaînes bêta distinctes, quoique présentant 30% d'homologie de séquence en acides  
aminés. La GGTase-II agit sur des séquences terminales de types XXCC et XCXC et  
25 possède des sous-unités alpha et bêta différentes de celles des enzymes précédentes.

L'intérêt d'inhiber une de ces enzymes, la FTase a pour origine l'implication de  
l'oncogène prénylé Ras dans la progression tumorale (*Annu. Rev. Biochem.*, 56, 1987,  
779-827). Les protéines Ras existent sous quatre formes majoritaires, Harvey ou H-Ras,

- 2 -

N-Ras et Kirsten ou K-Ras A et B. Ces protéines sont exprimées sous une forme mutée dans au moins un quart des cancers avec une incidence encore plus forte pour certains types histologiques de tumeurs et selon la forme de Ras. Par exemple, des mutations de K-Ras B sont retrouvées dans 80 à 90% des carcinomes pancréatiques et 30 à 60% des cancers du côlon (*Int. J. Oncol.*, 7, 1995, 413-421). De nombreuses données précliniques ont démontré le rôle de cet oncogène dans la progression tumorale, plus particulièrement dans les phénomènes de croissance cellulaire. Il s'agit d'un lien essentiel dans la transmission des signaux extracellulaires - comme ceux activés par les facteurs de croissance - vers diverses kinases cytosoliques puis vers le noyau, pour une intégration en terme de prolifération, mort cellulaire et survie cellulaire (*Cancer Met. Rev.*, 13, 1994, 67-89 ; *Curr. Opin. Genetics & Develop.*, 8, 1998, 49-54 ; *J. Biol. Chem.* 273, 1998, 19925-19928), ou de régulation avec l'environnement tumoral - angiogenèse en particulier (*Cancer Res.*, 55, 1995, 4575-4580).

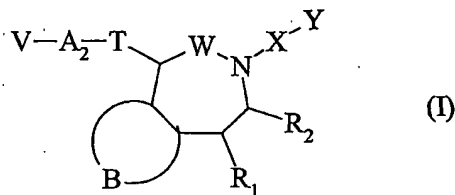
La recherche d'inhibiteurs de la FTase présente donc un intérêt majeur en oncologie (*Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2, 1998, 40-48). Comme 0.5% des protéines animales sont vraisemblablement prénylées et en majorité géranylgeranylées, des inhibiteurs spécifiques de la FTase par rapport aux GGTases, et plus particulièrement la GGTase-I, proche en structure de la FTase, sont d'un intérêt majeur. Les premiers travaux avec de tels inhibiteurs, des analogues peptidomimétiques de la séquence consensus de farnésylation, et les suivants avec des molécules issues de criblage de chimiothèques ont validé cette stratégie antitumorale lors d'expérimentations in vitro et chez l'animal (*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 1997, 143-166 ; *Biochim. Biophys. Acta*, 1423, 1999, C19-C30 ; *Cancer Res.*, 58, 1998, 4947-4956). Des fibroblastes spécialement transfectés avec le gène de la protéine H-Ras mutée et implantés chez l'animal développent une masse tumorale dont la croissance est diminuée en fonction de la dose d'inhibiteur de FTase reçue par l'animal. Pour des animaux transgéniques qui expriment une forme mutée de H-Ras sous le contrôle d'un promoteur approprié assurant l'apparition aléatoire de tumeurs salivaires ou mammaires spontanées, ces mêmes inhibiteurs entraînent la régression des tumeurs établies et bloquent l'apparition de nouvelles pendant la durée du traitement. Enfin, ces produits sont aussi actifs pour diminuer la croissance de xénogreffes humaines chez la souris, avec un effet possible d'augmentation de la survie, selon le modèle. La protéine Ras

- 3 -

mutée n'est pas la seule cible indirecte de ces inhibiteurs dans la pathologie tumorale. L'étude de multiples modèles tumoraux a permis de constater une inhibition de la croissance tumorale indépendamment de la présence de protéines Ras mutées. Cet effet pourrait être en partie lié à une activité directe antiangiogénique et donc indépendante du profil oncogénique de la tumeur (*Eur. J. Cancer*, 35, 1999, 1394-1401). Cette observation renforce et élargit le potentiel d'utilisation antitumorale de cette classe d'inhibiteurs et l'absence d'effet secondaire rédhibitoire sur les fonctions cellulaires normales est aussi favorable à l'inhibition de la FTase dans toute pathologie associée à des mécanismes altérés ou amplifiés par une ou des protéines farnésylées. C'est notamment le cas, par exemple, en dehors du cancer, de la resténose après angioplastie ou chirurgie vasculaire, et de la neurofibromatose de type I (*Mol. Cell. Biol.*, 17, 1997, 862-872).

Les composés de l'invention présentent une structure originale et ont le pouvoir d'inhiber sélectivement la FTase vis à vis des GGTases. Ils seront donc utiles dans le traitement de toutes les pathologies associées à une signalisation intracellulaire passant par les protéines Ras ou d'autres protéines farnésylées, et dans les pathologies associées à une amplification de l'angiogenèse. Ainsi ils seront utiles dans le traitement du cancer, mais aussi de la resténose après angioplastie ou chirurgie vasculaire, et de la neurofibromatose de type I.

La présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- ✓ W représente un groupement CO ou CH<sub>2</sub>
- ✓ X représente une liaison ou un groupement alkylène, -CO-, -S(O)<sub>n</sub>-, \*-S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>-, \*-CO-A<sub>1</sub>-, -A<sub>1</sub>-S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>-, et -A<sub>1</sub>-CO-A<sub>1</sub>- (dans lesquels A<sub>1</sub> et A<sub>1</sub>', identiques ou différents, représentent un groupement alkylène et n vaut 0, 1 ou 2), le symbole "\*" représentant le point de rattachement de ces groupements au cycle à 7 chaînons,
- ✓ Y représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

- 4 -

chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements  $R_6$ ,

- ✓  $R_1$  et  $R_2$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un groupement  $R_6$ ,  
ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble une liaison,

- ✓ T représente un groupement  $-\text{CH}(R_3)-$ ,  $-\text{N}(R_3)-$  ou  $-\text{N}(R_3)\text{CO}-$  (où  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle ou hétéroarylalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements  $R_5$ ), le symbole "\*" représentant le point de rattachement de ce groupement au cycle à 7 chaînons,

- ✓ V représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle ou hétéroaryle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements  $R_5$ ,

- ✓  $A_2$  représente un groupement  $[\text{C}(R_4)(R'_4)]_p$  où  $p$  vaut 0, 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement  $-\text{CH}(R_3)-$  ou  $-\text{N}(R_3)\text{CO}-$  ou  $p$  vaut 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement  $-\text{N}(R_3)-$ , et  $R_4$  et  $R'_4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué,  $R_7$  ou alkyle substitué par un groupement  $R_7$  (où  $R_7$  représente un groupement  $-\text{OR}_3$ ,  $-\text{N}(R_3)(R'_3)$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$ ,  $-\text{CON}(R_3)(R'_3)$ ,  $-\text{N}(R_3)\text{COR}'_3$ ,  $-\text{N}(R_3)\text{SO}_2\text{R}'_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(R_3)(R'_3)$ ,  $-\text{N}(R_3)\text{COO}(R'_3)$ ,  $m$  étant égal à 0, 1 ou 2, et  $R'_3$  peut prendre toutes les valeurs de  $R_3$ ),

- ✓  $R_5$  représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxycarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement

- 5 -

substitué par un ou deux groupements alkyle), carbamoyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué,

✓ R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène, ou un groupement oxo, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkoxy-carbonyl, perhalogénoalkyle, -U-R<sub>60</sub> ou -A<sub>60</sub>-U-R<sub>60</sub>, (dans lesquels A<sub>60</sub> représente un groupement alkylène ; U représente une liaison, un atome d'oxygène, ou un groupement -NH-, -S(O)<sub>m</sub>-, -NHCO-, -CONH-, -SO<sub>2</sub>NH- ou -NHSO<sub>2</sub>-, m étant égal à 0, 1, ou 2 ; et R<sub>60</sub> représente un groupement alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle),

✓ B forme, avec les atomes de carbone qui le portent un groupement aryle ou hétéroaryle, ces groupements étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi cyano, alkyle, alkoxy, hydroxy ou atomes d'halogène, les aryles et hétéroaryles ainsi définis pouvant être partiellement hydrogénés,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkoxy linéaire ou ramifié, contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme cycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé contenant 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé ou partiellement insaturé de 5 à 7 chaînons contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

- 6 -

- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement mono ou bicyclique, aromatique ou contenant au moins un cycle aromatique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- 5    - le terme substitué affecté aux expressions aryle, hétéroaryle arylalkyle et hétéroarylalkyle, signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,
- 10   - le terme substitué affecté aux expressions cycloalkyle, hétérocycloalkyle, cycloalkylalkyle, et hétérocycloalkylalkyle signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi oxo, cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,
- 15   leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, etc...

20

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

La valeur préférée pour les groupements  $R_1$  et  $R_2$  est l'atome d'hydrogène.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels T

25

représente un groupement  $-N(R_3)-$  et encore plus préférentiellement un groupement  $-NH-$ .

Les groupements  $A_2$  préférés sont le groupement  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(4-CNC_6H_4)-$ ,



- 7 -

-CH(4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-, >CH-CH<sub>2</sub>(4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ou >CH-CH<sub>2</sub>(4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Très avantageusement, V représente un groupement hétéroaryle comme par exemple les groupements pyridyle et 1*H*-imidazolyle, ces groupements étant préférentiellement substitués par un groupement alkyle ou arylalkyle éventuellement substitué comme par exemple le groupement *p*-cyanobenzyle.

Le groupement V-A<sub>2</sub>-T- préféré de l'invention est le groupement [(4-cyanobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthylamino.

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels B représente un noyau benzénique.

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement CO et X-Y représente un groupement benzylique ou benzénique dont la partie phényle est non substituée ou substituée par un ou plusieurs groupements alkyle, ou atomes d'halogène, comme par exemple les groupements méthyl-, fluoro-, chloro-, diméthyl-, (méthyl)(chloro)-, difluoro- ou dichlorobenzyle.

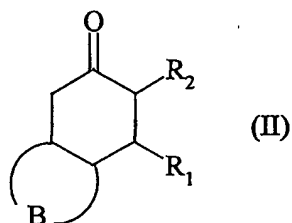
Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement CH<sub>2</sub> et X-Y représente un groupement benzylique ou benzénique dont la partie phényle est non substituée ou substituée par un ou plusieurs groupements alkyle, ou atomes d'halogène, comme par exemple les groupements méthyl-, fluoro-, chloro-, diméthyl-, (méthyl)(chloro)-, difluoro- ou dichlorobenzyle.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont : le 4-{[5-( {[3-(2-méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino} méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile, le 4-{[5- {[2-oxo-3-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile, le 4-{[5-( {[3-(2-méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino} méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile.

- 8 -

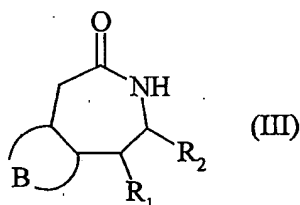
Les énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de  
5 formule (II) :



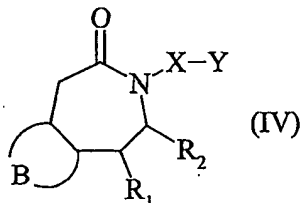
dans laquelle B, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

que l'on place dans les conditions d'une réaction de Schmidt (NaN<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ou dans les  
10 conditions d'un réarrangement de Beckmann (NH<sub>2</sub>OH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) pour obtenir le composé de formule (III) :



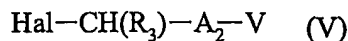
dans laquelle B, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

qui est soumis, en milieu basique, à l'action d'un composé de formule Hal-X-Y dans  
15 laquelle X et Y sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (IV) :



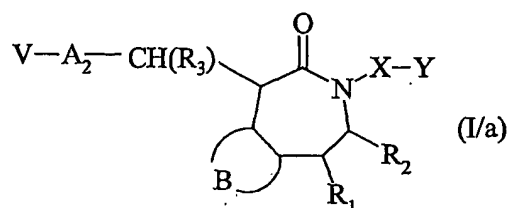
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, B, X et Y sont tels que définis précédemment,

- ♦ qui est soumis à l'action, en milieu basique fort, d'un composé de formule (V) :



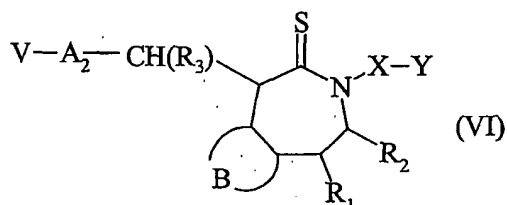
dans laquelle  $\text{R}_3$ ,  $\text{A}_2$  et  $\text{V}$  sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,

5 pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



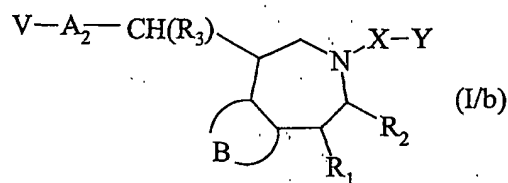
dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{A}_2$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  et  $\text{V}$  sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être soumis à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (VI) :



10 dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{A}_2$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  et  $\text{V}$  sont définis comme précédemment,

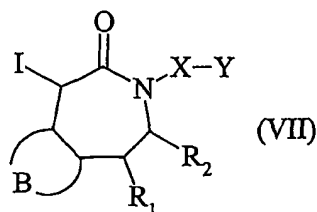
que l'on soumet successivement au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme  $\text{NaBH}_4$  pour obtenir les composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



15 dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{A}_2$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  et  $\text{V}$  sont définis comme précédemment,

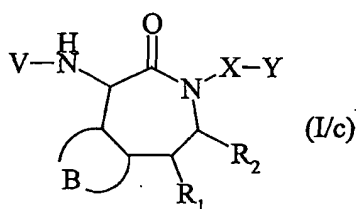
- ♦ ou composé de formule (IV) qui est soumis à un traitement par l'iode pour conduire au composé de formule (VII) :

- 10 -



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont tels que définis précédemment,

- que l'on soumet à l'action d'une amine aromatique pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

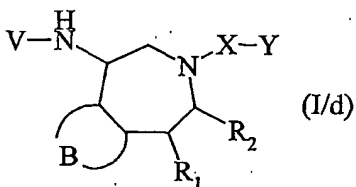


5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y et V sont tels que définis précédemment,

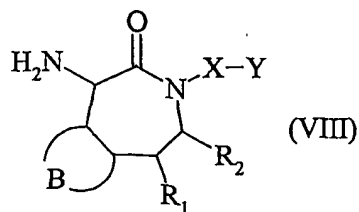
composé de formule (I/c) qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme  $\text{NaBH}_4$  pour obtenir les composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :

10



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y et V sont tels que définis précédemment,

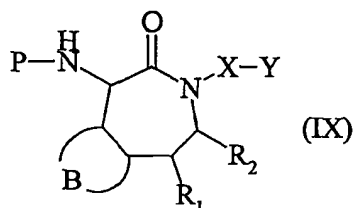
- ou que l'on soumet à l'action de l'azidure de sodium, suivi d'une réduction en présence de triphénylphosphine pour conduire à l'amine de formule (VIII) :



15

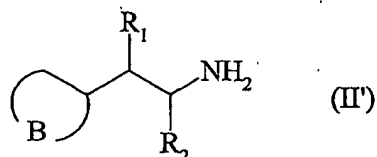
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont tels que définis précédemment,

dont la fonction amine est protégée par un groupement protecteur P comme le *tert*butoxycarbonyle pour conduire au composé de formule (IX) :



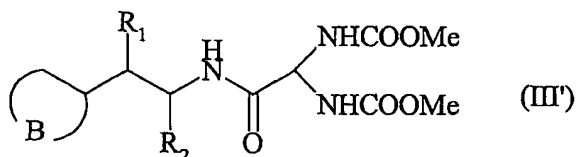
5        dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont définis comme précédemment et P représente un groupement protecteur,

(composé de formule (IX) pour lequel P représente un groupement méthoxycarbonyle qui peut être avantageusement obtenu à partir du composé de formule (II') :



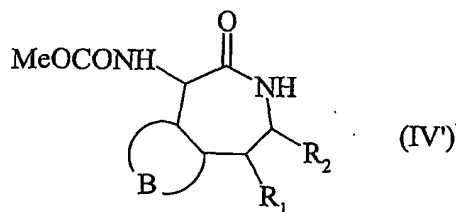
10       dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et B sont définis comme précédemment,

qui est soumis à l'action du bis[(méthoxycarbonyl)amino]acétate de méthyle pour conduire au composé de formule (III') :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et B sont définis comme précédemment,

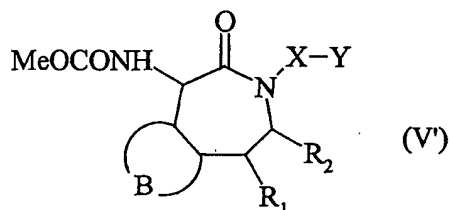
15       qui est cyclisé en milieu acide pour conduire au composé de formule (IV') :



- 12 -

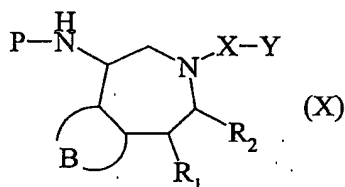
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et B sont définis comme précédemment,

sur lequel on condense un composé de formule Hal-X-Y tel que défini précédemment pour obtenir le composé de formule (V') :



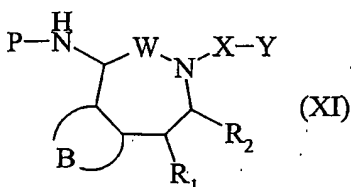
5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont tels que définis précédemment),

composé de formule (IX) qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme  $\text{NaBH}_4$  pour obtenir les composés de formule (X) :



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont définis comme précédemment et P représente un groupement protecteur,

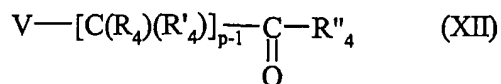
les composés de formule (IX) et (X) formant le composé de formule (XI) :



15 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y et P sont définis comme précédemment et W est tel que défini dans la formule (I),

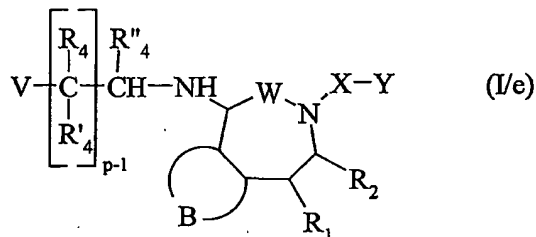
composé de formule (XI) dont on déprotège la fonction amine sur laquelle on condense ensuite :

☞ un composé de formule (XII) :



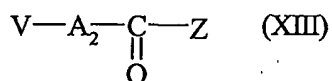
dans laquelle V est tel que défini précédemment,  $R_4$  et  $R'_4$  sont tels que définis dans la formule (I),  $R''_4$  représente les mêmes groupements ou atomes que ceux définis par  $R_4$  ou  $R'_4$ , et p est égal à 1, 2, 3 ou 4,

pour conduire, après réduction, au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



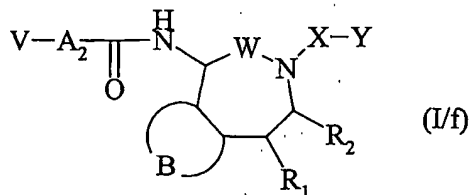
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y, V, W,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R''_4$  et p sont définis comme précédemment,

☞ ou un composé de formule (XIII) :



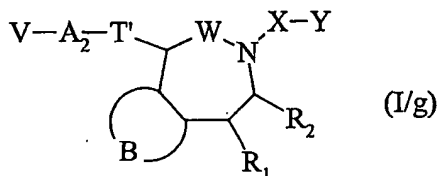
dans laquelle V et  $A_2$  sont tels que définis précédemment et Z représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy,

pour obtenir le composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y, V, W et  $A_2$  sont définis comme précédemment,

les composés de formule (I/c), (I/d), (I/e) et (I/f) pouvant être soumis à un agent alkylant Hal-R"<sub>3</sub> dans lequel Hal représente un atome d'halogène et R"<sub>3</sub> peut prendre toutes les valeurs de R<sub>3</sub> à l'exception de l'atome d'hydrogène pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I):



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, B, X, Y, V, W et A<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, et T' représente un groupement -N(R"<sub>3</sub>)- ou -N(R"<sub>3</sub>)CO- où R"<sub>3</sub> est défini comme précédemment,

l'ensemble des composés de formule (I/a) à (I/g) formant l'ensemble des composés de formule (I),

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses leurs d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, transdermique, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de



l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

#### **PREPARATION 1 : 1-Benzyl-1H-imidazole-5-carbaldéhyde**

##### **Stade A : (1-Benzyl-1H-imidazol-5-yl)méthanol**

A une solution de benzylamine 25 g (0,233 mole) dans 100 mL d'isopropanol, on ajoute successivement la dihydroxyacétone sous forme de dimère (23,35 g/0,129 mole) et le thioisocyanate de potassium (25,18 g/0,259 mole), puis le mélange est placé dans un bain de glace, et l'on ajoute goutte à goutte 20 ml d'acide acétique. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 48 heures. On obtient un précipité qui est filtré, lavé avec 50 ml d'isopropanol, puis deux fois avec 50 ml d'H<sub>2</sub>O, puis séché. On obtient ainsi des cristaux qui sont directement engagés dans l'étape suivante de désulfuration : 13 g (0,059 mole) des cristaux obtenus précédemment sont placés dans 140 ml d'une solution diluée à 10% d'acide nitrique dans l'eau. A 0°C on ajoute très lentement 0,1 g de nitrite de sodium. On observe un fort dégagement d'un gaz brun et le mélange devient progressivement homogène. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante durant 3 heures puis filtré et extrait une fois avec AcOEt. La phase aqueuse est ensuite basifiée avec une solution de soude 5N, puis extraite 2 fois avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl, puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation sous vide, on obtient le produit du titre sous la forme de cristaux beiges.

##### **Stade B : 4-[(5-Formyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile**

- 16 -

A une solution de 4,6 g (24,9 mmoles) du composé obtenu au stade A dans 120 ml de DMSO, on ajoute successivement de la triéthylamine (13,8 ml/99,6 mmoles) puis le complexe SO<sub>3</sub>-pyridine (9,89 g/62,25 mmoles) et le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 30 minutes. L'ensemble est ensuite placé à 0°C, hydrolysé avec H<sub>2</sub>O, puis extrait plusieurs fois avec AcOEt. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, et évaporées à sec pour conduire au produit du titre sous la forme d'une poudre.

Les préparations 2 à 19 sont obtenues selon le même procédé en remplaçant la benzylamine par le substrat approprié :

10      **PREPARATION 2 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile**

**PREPARATION 3 : 1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

**PREPARATION 4 : 1-(4-Méthylbenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

**PREPARATION 5 : 4-[1-(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)éthyl]benzonitrile**

**PREPARATION 6 : 4-[1-(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)-1-méthyléthyl]benzonitrile**

15      **PREPARATION 7 : 1-(4-Pyridinylméthyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

**PREPARATION 8 : 1-(Cyclohexylméthyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

**PREPARATION 9 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]cyclohexane-carboxamide**

**PREPARATION 10 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]cyclohexanecarbonitrile**

20      **PREPARATION 11 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1-pipéridine-carboxylate de méthyle**

- 17 -

**PREPARATION 12 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1-pipéridine-carboxamide**

**PREPARATION 13 : 1-[(1-Cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

5 **PREPARATION 14 : 4-[2-(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)éthyl]benzonitrile**

**PREPARATION 15 : 1-[3-(4-Chlorophényl)propyl]-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

**PREPARATION 16 : 1-(4-Chlorobenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

**PREPARATION 17 : 1-(4-Bromobenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

**PREPARATION 18 : 1-(3-Phénylpropyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

10 **PREPARATION 19 : 4-[[5-(2-Oxoéthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl]benzonitrile**

**PREPARATION 20 : 4-[(3-Formyl-4-pyridinyl)méthyl]benzonitrile**

*Stade A : 4-(4-Cyanobenzyl)-3-formyl-1(4*H*)-pyridinecarboxylate de phényle*

15 A une suspension de 1,44 g (0,022 mole) de zinc dans 20 ml de THF anhydre placée à 20°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 4-bromobenzonitrile en solution dans 20 ml de THF. L'ensemble est agité à température ambiante durant 4 heures.

Parallèlement, on solubilise la 3-pyridine carboxaldéhyde (1,9 ml/0,02 mole) dans 20 ml de THF anhydre, puis on ajoute à 0°C le chlorofomate de phényle (2,5 ml/0,02 moles) en solution dans 10 ml de THF et le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 1 heure. On observe la formation d'un précipité blanchâtre.

20 On transfère ensuite le bromozincique obtenu précédemment sur la pyridine protégée et

l'ensemble est agité à 0°C 1,5 heures puis on laisse revenir progressivement à température ambiante et on laisse agiter 1,5 heure à cette température. On hydrolyse avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée, on extrait avec l'AcOEt, on lave avec une solution de NaCl saturée, on sèche sur MgSO<sub>4</sub>, puis on évapore à sec. On obtient une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (heptane, AcOEt 10 %) pour obtenir le produit du titre.

**Stade B : 4-[(3-Formyl-4-pyridinyl)méthyl]benzonitrile**

On solubilise le produit obtenu dans le stade A (2 g/0,0058 mole) dans 80 ml de décane, puis on ajoute 0,336 g (0,010 mole) de soufre, et l'ensemble est chauffé à 140-150°C durant 24 heures. On filtre le milieu réactionnel, puis on le concentre. On obtient une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (heptane, AcOEt 10%) pour conduire au produit du titre.

**Microanalyse élémentaire :**

	C%	H%	N%
Théorique :	75,65	4,53	12,60
Trouvée :	75,50	4,32	12,50

**PREPARATION 21: 4-[(Imidazol-4-yl)-carbonyl]benzonitrile**

**Stade A : N,N-Diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide**

Ce dérivé est préparé selon le protocole décrit par D. J. Chadwick and R. I. Ngochindo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. , 481, 1984, à partir de 10,2 g (0,15 mole) d'imidazole. On obtient 20g d'une huile jaune translucide qui cristallise progressivement à température ambiante sous la forme d'un solide amorphe soit un rendement de 93%. IR 1177 et 1391 cm<sup>-1</sup>, v (NSO<sub>2</sub>). RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 7.35, d, (1H); 7.25 d, (1H); 7.15 s, (1H); 2.31 s, (6H).

**Microanalyse élémentaire :**

	C%	H%	N%	S%
Théorique :	34,28	5,18	23,98	18,30
Trouvée :	34,71	5,53	23,02	18,47

Stade B : 2-[tert-Butyl(diméthyl)silyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide :

Ce dérivé est préparé selon le protocole décrit par J. W. Kim, S. M. Abdelaal and L. Bauer J. Heterocyclic Chem., 611 1995, par lithiation à  $-78^{\circ}\text{C}$  du composé obtenu au stade B avec le n-Butyllithium (1.6M solution dans l'hexane), suivie de l'addition de TBDMSiCl.  
5 Après chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle dans l'heptane) 2-[tert-butyl(diméthyl)silyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide est isolé avec 80 % de rendement sous la forme d'une huile jaune translucide. IR  $1176$  et  $1386\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{NSO}_2)$ . RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.35, d, (1H) ; 7.25 d, (1H) ; 2.85, s, (6H) ; 1.0 s, (9H) ; 0.45, s, (6H).

Stade C : 2-[tert-Butyl(diméthyl)silyl]-5-[(4-cyanophényl)(hydroxy)méthyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide :

A une solution le composé obtenu au stade B (4.67g, 18 mmoles) dans 40 mL de THF anhydre placée à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute lentement une solution de n-Butyllithium (1.6M solution dans l'hexane), 12.5 mL (19.9 mmoles), puis l'ensemble est maintenu à cette température durant 1h30. On ajoute ensuite une solution de p-cyanobenzaldéhyde dans  
15 20 mL de THF, 3.3g (25.1 mmoles). L'ensemble est agité à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 0.5h, puis hydrolysé avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  saturée. Lorsque le milieu réactionnel est à température ambiante, celui-ci est extrait avec AcOEt puis lavé avec une solution de NaCl saturée, séché sur  $\text{MgSO}_4$  et concentré à sec.

Après purification sur gel de silice (heptane/AcOEt 3/1) on obtient (3) 5.8g soit un  
20 rendement de 83 %. IR : 3449  $\nu(\text{OH})$  ; 2230  $\nu(\text{CN})$  ; 1609  $\nu(\text{C}=\text{C})$  ; 1376 et 1146  $\nu\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NSO}_2$ ). RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.7, d, (2H) ; 7.6 d, (2H) ; 6.65 s (1H) ; 6.15 s (1H) ; 3.35 m (1H, OH) ; 2.85, s, (6H) ; 1.0 s, (9H) ; 0.45, s, (6H).

Stade D : 5-[(4-Cyanophényl)(hydroxy)méthyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide

On solubilise le composé obtenu au stade C (4g, 9.5 mmoles) dans 40 mL de THF. On ajoute ensuite un mélange AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (7:3) 40 mL et l'ensemble est agité à température

- 20 -

ambiante pendant 2h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé dans un mélange de glace et d' H<sub>2</sub>O, extrait avec AcOEt et lavé avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée, puis avec une solution de NaCl saturée, séché sur MgSO<sub>4</sub> et concentré à sec. Le solide résiduel est ensuite trituré dans l'heptane (4) est obtenu sous la forme de cristaux blancs 2.57g soit un rendement de 89%. IR : 3200 2700  $\nu$ (OH) ; 2230  $\nu$ (CN) ; 1390 et 1152  $\nu$  cm<sup>-1</sup>(NSO<sub>2</sub>). RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 7.9, s, (1H) ; 7.75 et 7.55 2d, (4H) ; 6.55 s (1H) ; 6.15 d (1H) ; 3.25 d (1H, OH) ; 3.0, s, (6H) .

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%	S%
10 Théorique :	50,97	4,61	18,29	10,47
Trouvée :	51,58	4,76	18,05	10,12

Stade E : 4-(1H-Imidazol-5-ylcarbonyl)benzonitrile

4-(1H-imidazol-5-ylcarbonyl)benzonitrile est obtenu selon la méthode décrite par F. Effenberger ; M. Roos ; R. Ahmad ; et A. Krebs ; Chem. Ber. ; 124 (7) ; 1639-1650 ; 1991, à partir du composé obtenu au stade précédent par oxydation avec l'anhydride chromique dans l'acide acétique à reflux.

**PREPARATION 22: 4-[(1-Méthyl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile**

Stade A : 4-[(1-trityl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile

Le dérivé obtenu au stade E de la préparation 21 est solubilisé dans le DMF et on ajoute successivement 2 équivalents molaire de Et<sub>3</sub>N et 1.1 équivalent molaire de chlorure de triphénylméthyle. L'ensemble est agité à température ambiante 96h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé dans un mélange H<sub>2</sub>O avec de la glace, et est extrait avec AcOEt. Après lavage, avec une solution diluée HCl à 1N, puis avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée, et finalement une solution de NaCl saturée, le milieu réactionnel est concentré à sec et purifié sur gel de silice (Heptane, AcOEt). On obtient le 4-[(1-trityl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile sous la forme d'un dérivé cristallin avec un rendement de 78 %.

Stade B : 4-[(1-Méthyl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile

Ce dérivé est obtenu à partir du composé préparé à l'étape précédente en utilisant la méthode décrite par I. M. Bell et al. J. Med. Chem. ; 44 ; 2933-2949, 2001, en 2 étapes en remplaçant le bromure de benzyle par l'iodure de méthyle comme agent alkylant.

5 Une étape de purification sur gel de silice permet d'isoler le 4-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile.

**PREPARATION 23: 4-[2-(1H-imidazol-5-yl)-2-oxoéthyl]benzonitrile**

10 Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que pour la préparation 21, en utilisant au stade C le 4-(cyanophényl)acétaldéhyde comme agent alkylant à la place du p-cyanobenzaldéhyde.

**PREPARATION 24: 4-[2-(1-Méthyl-1H-imidazol-5-yl)-2-oxoéthyl]benzonitrile**

Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que pour la préparation 22, en utilisant le composé obtenu dans la préparation 23.

**PREPARATION 25: (4-Chlorophényl)(1H-imidazol-5-yl)méthanone**

15 Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que dans la préparation 21, en utilisant au stade C le 4-(chlorophényl)benzaldéhyde à la place du p-cyanobenzaldéhyde comme agent alkylant.

**PREPARATION 26: (4-Chlorophényl)(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthanone**

20 Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que la préparation 22, en utilisant le composé obtenu dans la préparation 25.

**PREPARATION 27: 2-(4-Chlorophényl)-1-(1H-imidazol-5-yl)éthanone**

Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que la préparation 21, en utilisant au stade C le 4-(chlorophényl)acétaldéhyde à la place du p-cyanobenzaldéhyde comme agent alkylant.

**PREPARATION 28: 2-(4-Chlorophényl)-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)éthanone**

5 Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que la préparation 22, décrit précédemment, en utilisant le composé obtenu dans la préparation 27.

**EXEMPLE 1 :** 4-{{[5-({[3-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

*Stade A : Acide bis[(méthoxycarbonyl)amino]acétique*

10 A une solution d'acide glyoxylique (solution à 50% dans H<sub>2</sub>O (46,0 g/0,5 mole)) dans 500 ml de toluène, on ajoute successivement 75,05 g (1 mole) de carbonate de méthyle et 1 g d'acide para toluène sulfonique. Puis l'ensemble est porté à reflux 5,5 heures. L'eau présente dans le milieu réactionnel ainsi que l'eau formée durant la réaction sont éliminées par distillation azéotropique.

15 Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, repris avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chaud, puis le produit est laissé cristalliser à température ambiante. Les cristaux sont ensuite filtrés, et lavés avec de l'éther diisopropylique pour conduire, après séchage, au produit du titre.

*Point de fusion* : 149-150°C

*Stade B : Bis[(méthoxycarbonyl)amino]acétate de méthyle*

20 A une suspension du composé obtenu dans le stade A (41,2 g/0,2 mole) dans 200 ml de MeOH anhydre, on ajoute à 0°C goutte à goutte 16,06 ml (0,22 mole) de chlorure de thionyle, puis l'ensemble est agité à température ambiante une nuit. Le solvant est ensuite évaporé, et le solide obtenu est trituré dans l'éther éthylique. Les cristaux sont ensuite filtrés et lavés pour conduire, après séchage au produit du titre.



Point de fusion : 158-159°C

Stade C : (Méthoxycarbonylamino-phénéthylcarbamoyl-méthyl)carbamate de méthyle

Le mélange réactionnel contenant le composé obtenu au stade B (22,1 g/0,1 mole) et la phénéthyl amine (18,9 ml/0,15 mole) dans 150 ml de MeOH, est chauffé à reflux durant 6 heures. Le MeOH est ensuite évaporé, et le solide résiduel est trituré dans l'éther éthylique. Après filtration et lavage on obtient le produit du titre sous la forme de cristaux jaunâtres.

Point de fusion : 162-163°C

Stade D : 2-Oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-ylcarbamate de méthyle

Le composé obtenu au stade C (10 g/0,032 mole) est solubilisé dans 120 ml d'acide méthane sulfonique. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante 48 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé dans un mélange H<sub>2</sub>O/glace puis extrait avec AcOEt. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée puis avec une solution de NaCl saturée. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> le solvant est évaporé à sec. On obtient un solide blanchâtre qui est recristallisé dans AcOEt correspondant au produit du titre.

Point de fusion : 223-224°C

Stade E : 3-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-ylcarbamate de méthyle

A une suspension d'hydrure de sodium (190 mg/4,7mmoles) dans 10 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte une solution de 1 g (4,3mmoles) du composé obtenu au stade D dans 10 ml de DMF. L'ensemble est agité à température ambiante 1 heure puis on ajoute l' $\alpha$ -bromo-o-xylène (0,86 ml/6,45 mmoles) puis 150 mg d'iodure de *n*-tétrabutyl ammonium. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé dans une solution de chlorure d'ammonium saturée puis extrait avec AcOEt. Les extraits organiques sont lavés avec une solution de chlorure de

sodium saturée puis séchés sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est ensuite évaporé à sec pour conduire à un solide beige qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Ether de pétrole / AcOEt, 17/3) pour obtenir le produit du titre sous la forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 130-131°C

5      Stade F : 1-Amino-3-(2-méthylbenzyl)-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one

A une solution du dérivé obtenu au stade E (2,6 g/7,7 mmol) dans 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, on ajoute avec une seringue 3 ml (20,7 mmol) d'iodure de triméthylsilyl, puis l'ensemble est porté à reflux une heure 30 minutes. On laisse refroidir puis on concentre à sec le milieu réactionnel. L'huile brune résiduelle est resolubilisée dans AcOEt, extraite avec une solution diluée de HCl 1N (3x), et les extraits sont ensuite lavés avec AcOEt (1x).  
10 La phase aqueuse est ensuite basifiée avec une solution de NaOH 5N, puis extraite avec AcOEt. Les extraits organiques sont regroupés, puis lavés avec une solution de NaCl saturée, séchés sur  $\text{MgSO}_4$  filtrés puis évaporés à sec. Après concentration à sec on obtient une huile jaunâtre correspondant au produit du titre.

15      Stade G : 4-{{[5-({[3-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl] amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

A une solution de l'amine obtenue au stade F (0,4 g/1,43 mmol) dans 20 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$ , on ajoute successivement 0,392 g (1,85 mmol) du composé obtenu dans la Préparation 2, 0,6 ml d'acide acétique et 0,091 g (1,43 mmol) de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  et l'ensemble est agité à température ambiante durant 46 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec  
20 une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée, puis extrait plusieurs fois avec AcOEt. Les extraits organiques sont ensuite regroupés, lavés avec une solution de NaCl saturée, séchés sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrés et évaporés à sec. L'huile translucide obtenue est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH (2%),  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,5%). On obtient après  
25 concentration du solvant une gomme incolore correspondant au produit du titre.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%
Théorique :	69,02	5,62	11,84
Trouvée :	69,35	5,44	11,81

5     **EXEMPLE 2 :**   4-[(5-[(2-Oxo-3-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl)amino]méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant le stade E par le stade E' suivant :

Stade E' : 3-Phényl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-ylcarbamate de méthyle

10

A une solution du composé obtenu au stade D de l'exemple 1 (1 g/4,3 mmoles) dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on ajoute successivement 2,2 g (5 mmoles) de triphénylbismuth, 0,9 g (5 mmoles) de cuivre diacétate et 0,4 g (5 mmoles) de pyridine, et l'ensemble est agité à température ambiante durant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, lavé avec une solution de HCl diluée, séché sur MgSO<sub>4</sub>, filtré et évaporé à sec. L'huile translucide obtenue est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice (Ether de pétrole / AcOEt, 4/1). On obtient après concentration du solvant une gomme incolore correspondant au produit du titre.

15

Les stades F et G sont effectués avec le composé obtenu au stade E' et après salification avec de l'acide fumarique, conduisent au fumarate correspondant au produit du titre.

20

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%
Théorique :	63,77	4,71	10,86
Trouvée :	63,24	5,01	11,06

25     **EXEMPLE 3 :**   4-[(5-[(3-Benzyl-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl)amino]méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le (bromométhyl)benzène.

**EXEMPLE 4 :** 4-{{[5-({[3-(2-Méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2-méthylphényl)bismuth.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au bis-fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%
Théorique :	64,96	5,77	8,91
Trouvée :	65,24	5,69	8,91

**EXEMPLE 5 :** 4-{{[5-({[3-(3-Méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(3-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 6 :** 4-{{[5-({[3-(3-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3-méthylbenzène.

**EXEMPLE 7 :** 4-{{[5-({[3-(4-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-4-méthylbenzène.

**EXEMPLE 8 :** 4-{{5-([3-(4-Méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(4-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 9 :** 4-{{5-([3-(3-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%	Cl%
Théorique :	60,61	4,72	12,62	12,78
Trouvée :	60,23	4,54	12,25	12,37

**EXEMPLE 10 :** 4-{{5-([3-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3-chlorobenzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%	Cl%
Théorique :	64,76	4,94	11,44	5,79
Trouvée :	64,59	4,88	11,38	6,33

- 5     **EXEMPLE 11 :** 4-{{5-([3-(4-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(4-chlorophényl)bismuth.

- 10    **EXEMPLE 12 :** 4-{{5-([3-(4-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-4-chlorobenzène.

- 15    **EXEMPLE 13 :** 4-{{5-([3-(2-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2-chlorophényl)bismuth.

- 20    **EXEMPLE 14 :** 4-{{5-([3-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2-chlorobenzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%	Cl%
5 Théorique :	64,76	4,94	11,44	5,79
Trouvée :	64,73	4,78	11,31	5,92

**EXEMPLE 15 :** 4-{{5-([3-(2,3-Dichlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

10 On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2,3-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 16 :** 4-{{5-([3-(2,3-Dichlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

15 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l'α-bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2,3-dichlorobenzène.

**EXEMPLE 17 :** 4-{{5-([3-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

20 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l'α-bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2,4-dichlorobenzène.

**EXEMPLE 18 :** 4-{{5-([3-(2,4-Dichlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2,4-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 19 :** 4-{[5-([3-(2,5-Dichlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2,5-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 20 :** 4-{[5-([3-(2,5-Dichlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2,5-dichlorobenzène.

**EXEMPLE 21 :** 4-{[5-([3-(3,5-Dichlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3,5-dichlorobenzène.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%	Cl%
Théorique :	58,51	4,31	12,18	22,21
Trouvée :	58,86	4,17	11,89	22,29

**EXEMPLE 22 :** 4-{[5-([3-(3,5-Dichlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile



On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(3,5-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 23 :** 4-{[5-([3-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3,4-dichlorobenzène.

**EXEMPLE 24 :** 4-{[5-([3-(3,4-Dichlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(3,4-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 25 :** 4-{[5-([3-(2-Chloro-3-méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2-chloro-3-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 26 :** 4-{[5-([3-(2-Chloro-3-méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2-chloro-3-méthylbenzène.

**EXEMPLE 27 :** 4-{[5-([3-(4-Chloro-2-méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl)méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(4-chloro-2-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 28 :** 4-{[5-([3-(4-Fluoro-2-méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl)méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2-méthyl-4-fluorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 29 :** 4-{[5-([3-(2,4-Diméthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl)méthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2,4-diméthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 30 :** 4-{1-[5-([3-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl]éthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 5.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%	Cl%
Théorique :	66,19	5,91	12,45	12,60
Trouvée :	65,80	5,76	12,54	16,71

**EXEMPLE 31 :** 4-{[4-([3-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-3-pyridinyl)méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 20.

5 Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au bis-fumarate correspondant.

*Microanalyse élémentaire*

	C%	H%	N%
Théorique :	67,59	5,83	6,57
10 Trouvée :	67,04	5,72	6,07

**EXEMPLE 32 :** 4-{[5-([3-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl)méthyl}cyclohexanecarbonitrile

15 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 33 :** 1-([1-([1-Cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1H-imidazol-5-yl)méthyl]amino]-3-(2-méthylbenzyl)-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one

20 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 34 :** 4-{[5-([3-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl)méthyl}cyclohexanecarbonitrile

25 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2-chlorobenzène et au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2

par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 35 :** 3-(2-Chlorobenzyl)-1-[(1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

5 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2-chlorobenzène et au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 36 :** 3-(2-Chlorophényl)-1-[(1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

10

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(2-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 37 :** 4-{[5-([3-(2-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}cyclohexanecarbonitrile

15

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l'agent alkylant  $\alpha$ -bromo-o-xylène par le tri(2-chlorophényl)bismuth en présence de palladium diacétate et de pyridine, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

20

**EXEMPLE 38 :** 4-{[5-([3-(4-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le

1-(bromométhyl)-4-chlorobenzène et au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 39 :** 3-(4-Chlorobenzyl)-1-[(1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-4-chlorobenzène et au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 40 :** 4-{[5-({[3-(4-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(4-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 41 :** 3-(4-Chlorophényl)-1-[(1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(4-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 42 :** 3-(3-Chlorophényl)-1-[(1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la

Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 43 :** 4-{{5-([3-(3-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl} cyclohexanecarbonitrile

- 5 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l'agent alkylant  $\alpha$ -bromo-o-xylène par le tri(3-chlorophényl)bismuth en présence de palladium diacétate et de pyridine, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

10 **EXEMPLE 44 :** 3-(3-Chlorobenzyl)-1-([1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl)amino]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le (1-bromométhyl)-3-chlorophényle et au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

15 **EXEMPLE 45 :** 4-{{5-([3-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl} cyclohexanecarbonitrile

- 20 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le (1-bromométhyl)-3-chlorophényle et au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 46 :** 4-{{5-([3-(3-Chloro-2-méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl} cyclohexanecarbonitrile

- 25 On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(3-chloro-2-méthylphényl)bismuth et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans

la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 47 :** 4-{{5-(2-{{3-(3-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl}amino)éthyl)-1H-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E' le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 19.

**EXEMPLE 48 :** 4-{{5-(2-{{3-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl}amino)éthyl)-1H-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le (1-bromométhyl)-3-chlorophényle et au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 19.

**EXEMPLE 49 :** 4-[(5-[[3-Benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino]méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl]benzonitrile

*Stade A :* 2-Thioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-ylcarbamate de méthyle

A une solution de 15 g du composé obtenu dans le stade D de l'Exemple 1 dans le tétrahydrofurane (300 ml) est ajouté le réactif de Lawesson (32 g). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 12 heures puis refroidi à température ambiante et filtré. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur silice pour conduire au produit titre.

*Stade B :* 2,3,4,5-Tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-ylcarbamate de méthyle

A une solution du composé obtenu au stade A (5,5 g) dans le dichlorométhane est ajouté le réactif de Meerwein à 0°C et sous atmosphère inerte. La réaction est agitée 18 heures à température ambiante puis 20 ml d'éthanol sont ajoutés puis le milieu réactionnel est évaporé à sec.

Le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane (300 ml) et sont successivement ajoutés le borohydrure de sodium puis goutte à goutte 12,9 ml d'acide acétique. La réaction est portée au reflux pendant 12 heures. L'excès d'hydrure est détruit par ajout goutte à goutte d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est  
5 extrait à l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé à sec pour obtenir le produit titre.

Stade C: 3-Benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-ylcarbamate de méthyle

A une solution de 350 mg du composé obtenu au stade B dans le méthanol (5 ml) est ajouté le benzaldéhyde (0,2 ml). La réaction est agitée pendant 18 heures. Le cyanoborohydrure  
10 de sodium est ajouté (1,5 eq) et la réaction est agitée pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré puis repris dans l'acétate d'éthyle (10 ml) et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium est ajoutée (5 ml). Le milieu réactionnel est extrait à nouveau par deux fois 5 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec pour conduire au produit du titre.

15 Stade D: 3-Benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-ylamine

Le résidu obtenu au stade C est traité directement par une solution 4N de HCl dans le dioxane pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans l'eau (5 ml). La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'acétate d'éthyle, puis basifiée avec 5 ml d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et ré-extraite avec 2 fois 10 ml  
20 d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec pour obtenir le produit du titre.

Stade E: 4-[(5-[(3-Benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl)amino]méthyl)-1H-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

A une solution de 92 mg du composé obtenu au stade D dans le méthanol sont ajoutés  
25 0,9 eq du composé obtenu dans la Préparation 2 et la réaction est agitée pendant 12 heures



à température ambiante. Puis le cyanoborohydrure de sodium est ajouté (1,5 eq) et la réaction est agitée pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré puis repris dans l'acétate d'éthyle (10 ml) et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium est ajoutée (5 ml). Le milieu réactionnel est extrait à nouveau par deux fois 5 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie pour conduire au produit du titre.

**EXEMPLE 50 :** 4-[[5-({(3-Phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl)amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49.

**EXEMPLE 51 :** 4-{[5-({[3-(2-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde.

**EXEMPLE 52 :** 4-{[5-({[3-(2-Méthylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 53 :** 4-{[5-({[3-(3-Méthylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(3-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 54 :** 4-{{5-({[3-(3-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde.

5 **EXEMPLE 55 :** 4-{{5-({[3-(4-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 4-méthylbenzaldéhyde.

10 **EXEMPLE 56 :** 4-{{5-({[3-(4-Méthylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(4-méthylphényl)bismuth.

15 **EXEMPLE 57 :** 4-{{5-({[3-(3-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth.

20 **EXEMPLE 58 :** 4-{{5-({[3-(3-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde.

**EXEMPLE 59 :** 4-{{5-([3-(4-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(4-chlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 60 :** 4-{{5-([3-(4-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 4-chlorobenzaldéhyde.

**EXEMPLE 61 :** 4-{{5-([3-(2-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2-chlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 62 :** 4-{{5-([3-(2-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-chlorobenzaldéhyde.

**EXEMPLE 63 :** 4-{{5-([3-(2,3-Dichlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le

triphénylbismuth par le tri(2,3-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 64 :** 4-{{5-({3-(2,3-Dichlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

5 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2,3-dichlorobenzaldéhyde.

**EXEMPLE 65 :** 4-{{5-({3-(2,4-Dichlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2,4-dichlorobenzaldéhyde.

10 **EXEMPLE 66 :** 4-{{5-({3-(2,4-Dichlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2,4-chlorophényl)bismuth.

15 **EXEMPLE 67 :** 4-{{5-({3-(2,5-Dichlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C l'agent alkylant benzaldéhyde par le tri(2,5-dichlorophényl)bismuth en présence de palladium diacétate et de pyridine.

20 **EXEMPLE 68 :** 4-{{5-({3-(2,5-Dichlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le

2,5-dichlorobenzaldéhyde.

**EXEMPLE 69 :** 4-{{[5-({[3-(3,5-Dichlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin  
-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

5 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le  
3,5-dichlorobenzaldéhyde.

**EXEMPLE 70 :** 4-{{[5-({[3-(3,5-Dichlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin  
-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

10 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de  
l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le  
triphénylbismuth par le tri(3,5-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 71 :** 4-{{[5-({[3-(3,4-Dichlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin  
-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le  
3,4-dichlorobenzaldéhyde.

15 **EXEMPLE 72 :** 4-{{[5-({[3-(3,4-Dichlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin  
-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de  
l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le  
triphénylbismuth par le tri(3,4-dichlorophényl)bismuth.

20 **EXEMPLE 73 :** 4-{{[5-({[3-(2,3-Dichlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin  
-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de

l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2,3-dichlorophényl)bismuth.

**EXEMPLE 74 :** 4-{{5-([3-(2,3-Dichlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

- 5 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2,3-dichlorobenzaldéhyde.

**EXEMPLE 75 :** 4-{{5-([3-(4-Chloro-2-méthylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

- 10 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(4-chloro-2-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 76 :** 4-{{5-([3-(4-Fluoro-2-méthylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

- 15 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(4-fluoro-2-méthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 77 :** 4-{{5-([3-(2,4-Diméthylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

- 20 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2,4-diméthylphényl)bismuth.

**EXEMPLE 78 :** 4-{1-[5-({[3-(2-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la  
5 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 5.

**EXEMPLE 79 :** 4-{[3-({[3-(2-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-4-pyridinyl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la  
10 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 20.

**EXEMPLE 80 :** 4-{[5-({[3-(2-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la  
15 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 81 :** *N*-({1-[(1-Cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl)-*N*-[3-(2-méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la  
20 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 82 :** 4-{[5-({[3-(2-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 83 :** *N*-[3-(2-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-({1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl)amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 84 :** *N*-[3-(2-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-({1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl)amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 85 :** 4-{[5-([3-(2-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 86 :** 4-[[5-({[3-(4-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 4-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2



par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 87 :** *N*-[3-(4-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-  
({1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl)amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le  
5 4-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2  
par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 88 :** 4-{{5-({[3-(4-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-  
yl]amino)méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de  
10 l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le  
triphénylbismuth par le tri(4-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le  
composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 89 :** *N*-[3-(4-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-  
({1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl)amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de  
15 l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le  
triphénylbismuth par le tri(4-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le  
composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 90 :** *N*-[3-(3-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-  
20 ({1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl)amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de  
l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le  
triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le  
composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 91 :** 4-{{5-([3-(3-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 92 :** *N*-[3-(3-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-([1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl)amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

**EXEMPLE 93 :** 4-{{5-([3-(3-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 94 :** 4-{{5-([3-(2,3-Dichlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2,3-dichlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

**EXEMPLE 95 :** 4-{{5-(2-{{3-(3-Chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 19.

**EXEMPLE 96 :** 4-{{5-(2-{{3-(3-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 19.

**EXEMPLE 97 :** 1-(((1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl)amino)-3-(2-méthylbenzyl)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 1.

**EXEMPLE 98 :** 1-(((1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl)amino)-3-(3-méthylbenzyl)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par l' $\alpha$ -bromo-m-xylène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 3.

**EXEMPLE 99 :** 3-(2-Chlorobenzyl)-1-(((1-(4-méthylbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl)amino)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le

1-(bromométhyl)-2-chlorobenzène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 4.

**EXEMPLE 100** : 4-{1-[5-({[3-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1-méthyléthyl} benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3-chlorobenzène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 6.

**EXEMPLE 101** : 3-(2-Méthylbenzyl)-1-({[1-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 7.

**EXEMPLE 102** : 1-({[1-(Cyclohexylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-3-(3-méthylbenzyl)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par l' $\alpha$ -bromo-m-xylène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 8.

**EXEMPLE 103** : 4-{[5-({[3-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl} cyclohexanecarboxamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-2-chlorobenzène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 9.

**EXEMPLE 104** : 4-{{5-({[3-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de méthyle

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le  
5 1-(bromométhyl)-3-chlorobenzène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 11.

**EXEMPLE 105** : 4-{{5-({[3-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}-1-pipéridinecarboxamide

10 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 12.

**EXEMPLE 106** : 4-{2-[5-({[3-(3-Méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par  
15 l' $\alpha$ -bromo-m-xylène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 14.

**EXEMPLE 107** : 3-(2-Chlorobenzyl)-1-({[1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le  
20 1-(bromométhyl)-2-chlorobenzène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 16.

**EXEMPLE 108** : 3-(3-Chlorobenzyl)-1-({[1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le

1-(bromométhyl)-3-chlorobenzène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 16.

**EXEMPLE 109 :** 1-([1-(4-Bromobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl)amino)-3-(2-méthylbenzyl)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

5 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 17.

**EXEMPLE 110 :** 3-(3-Méthylbenzyl)-1-([1-(3-phénylpropyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl)amino)-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

10 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par l' $\alpha$ -bromo-m-xylène, et en remplaçant au stade G le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 18.

**EXEMPLE 111 :** *N*-[1-(1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]-*N*-[3-(2-méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amine

15 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 1.

**EXEMPLE 112 :** *N*-{[1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}-*N*-[3-(3-méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amine

20 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 3.

**EXEMPLE 113 :** *N*-[3-(2-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-{[1-(4-méthylbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 4.

**EXEMPLE 114 :** 4-{1-[5-({[3-(3-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1-méthyléthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 6.

**EXEMPLE 115 :** *N*-[3-(2-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-{[1-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 7.

**EXEMPLE 116 :** *N*-{[1-(Cyclohexylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}-*N*-[3-(3-méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 8.

**EXEMPLE 117 :** 4-{[5-({[3-(2-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexane-carboxamide

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2

par le composé obtenu dans la Préparation 9.

**EXEMPLE 118** : 4-{{5-([3-(3-Chlorobenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}-1-pipéridine-carboxylate de méthyle

- 5 On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 11.

**EXEMPLE 119** : 4-{{5-([3-(2-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}-1-pipéridine-carboxamide

10

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 12.

**EXEMPLE 120** : 4-{2-[5-([3-(3-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

15

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 14.

**EXEMPLE 121** : *N*-{[1-(4-Chlorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}-*N*-[3-(2-chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amine

20

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(2-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 16.



**EXEMPLE 122** : *N*-{[1-(4-Chlorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}-*N*-[3-(3-chlorophényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant le stade C par le stade E' de l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 49 en remplaçant le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 16.

**EXEMPLE 123** : *N*-{[1-(4-Bromobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}-*N*-[3-(2-méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 17.

**EXEMPLE 124** : *N*-[3-(3-Méthylbenzyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]-*N*-{[1-(3-phénylpropyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amine

On procède comme dans l'Exemple 49 en remplaçant au stade C le benzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 18.

**EXEMPLE 125** : 4-[[3-(3-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino](1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 21.

**EXEMPLE 126** : 4-[[3-(3-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino](1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 22.

**EXEMPLE 127 :** 4-[2-{{3-(3-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl}amino}-2-(1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]benzonitrile

5 On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 23.

**EXEMPLE 128 :** 4-[2-{{3-(3-Chlorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl}amino}-2-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]benzonitrile

10 On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 24.

**EXEMPLE 129 :** 3-(3-Chlorophényl)-1-{{{(4-chlorophényl)(1*H*-imidazol-5-yl)méthyl}amino}-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

15 On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 25.

**EXEMPLE 130 :** 3-(3-Chlorophényl)-1-{{{(4-chlorophényl)(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl}amino}-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

20 On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 26.

**EXEMPLE 131 :** 3-(3-Chlorophényl)-1-{{2-(4-chlorophényl)-1-(1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]amino}-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 27.

**EXEMPLE 132 :** 3-(3-Chlorophényl)-1-{{2-(4-chlorophényl)-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]amino}-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth et en remplaçant au stade G la préparation 2 par la préparation 28.

**EXEMPLE 133 :** 4-{{5-({[3-(3-Fluorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}-benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E, l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3-fluorobenzène.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%
Théorique :	63,05	5,11	12,68
Trouvée :	62,69	4,77	12,52

**EXEMPLE 134 :** 4-{{5-({[3-(3,5-Difluorophényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino)méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant au stade E', le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth.

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%
Théorique :	60,44	4,53	12,59
Trouvée :	59,59	4,31	12,31

5 **EXEMPLE 135 :** 4-{{[5-({[3-(3,5-Difluorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}-benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E, l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3,5-difluorobenzène.

10 Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%	Cl%
Théorique :	61,45	4,64	12,36	12,88
Trouvée :	61,85	4,64	12,26	11,44

15 **EXEMPLE 136 :** N-[3-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-1-yl]-3-[1-(4-cyanobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]propanamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E, l' $\alpha$ -bromo-o-xylène par le 1-(bromométhyl)-3-chlorobenzène et en remplaçant au stade G la préparation 2 par de l'acide 3-[1-(4-cyanobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]propanoïque.

Microanalyse élémentaire :

20

	C%	H%	N%	Cl%
Théorique :	64,80	5,10	12,19	12,34
Trouvée :	64,53	5,05	11,98	12,92

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE****EXEMPLE A :** Tests enzymatiques

25 Les deux enzymes FTase et GGTase-I ont été purifiées à partir de cerveaux de rat. Après broyage et centrifugation, le surnageant est précipité au sulfate d'ammonium à 30% et le

surnageant correspondant soumis à une autre précipitation au sulfate d'ammonium à 50%. Le culot est alors passé sur une colonne de phényl agarose et les fractions collectées après élution au chlorure de sodium sont évaluées pour leur teneur enzymatique selon la méthode de "scintillation proximity assay" décrite ci-dessous. Les fractions correspondant à l'une ou l'autre des deux enzymes sont alors regroupées et congelées à  $-80^{\circ}\text{C}$  jusqu'à utilisation.

Le dosage de l'activité enzymatique de la FTase est réalisé en plaques de 96 puits par la méthode radioactive de scintillation proximity assay. Le substrat accepteur composé de la séquence carboxyterminale de la lamine B (YRASNRSCAIM) couplée à la biotine est incubé en présence du substrat donneur radiomarké (le  $[^3\text{H}]$ farnésyl pyrophosphate), et de diverses concentrations de composés à tester dans le DMSO. La réaction est initiée à  $37^{\circ}\text{C}$  en ajoutant l'enzyme FTase pour une durée d'une heure, puis stoppée avec un tampon approprié contenant une suspension de billes imprégnées de scintillant. Ces billes sont de plus couplées à la streptavidine pour piéger, par couplage à la biotine, le peptide susceptible d'être farnésylé et mettre ainsi en contact le farnésyl radiomarké avec le scintillant. Les plaques sont lues dans un compteur pour radioactivité et les données converties en pourcentages du contrôle pour exprimer les résultats sous forme de concentration du produit testé entraînant 50% d'inhibition de la farnésylation ( $\text{IC}_{50}$ ).

Pour la GGTase-I, un test équivalent a été utilisé en remplaçant le substrat accepteur par la séquence biotinylée TKCVIL et le substrat donneur par du  $[^3\text{H}]$ géranylgeranyl pyrophosphate.

#### Résultats :

Les composés de la présente invention possèdent des  $\text{IC}_{50}$  de l'ordre du nanomolaire vis à vis de la FTase, révélant leur caractère de puissant inhibiteur de cet enzyme, et présentent une sélectivité importante par rapport à la GGTase-I, les  $\text{IC}_{50}$  étant alors seulement de l'ordre du micromolaire.

#### **EXEMPLE B :** Tests de prolifération cellulaire :

a) La lignée RAT2 de fibroblastes de rat et un transfectant correspondant à l'insertion du

gène v-H-ras ont été utilisés pour tester la puissance cellulaire des produits revendiqués. Les cellules RAT2 permettent de caractériser la toxicité intrinsèque du produit testé, alors que les cellules transfectées qui exhibent une morphologie altérée et une vitesse de croissance plus rapide, servent à mesurer l'effet spécifique recherché sur la FTase intracellulaire.

Les cellules parentales et transfectées sontensemencées en plaques 96 puits pour la culture cellulaire en présence de milieu contenant 10% de sérum. Vingt-quatre heures après, les produits à tester sont ajoutés dans le même milieu sur une période de quatre jours et la quantité finale de cellules est estimée indirectement par la méthode de viabilité cellulaire au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium (MTT).

#### Résultats :

Un ralentissement de la croissance des cellules transfectées par v-H-ras est observé pour les composés de l'invention dans la gamme du nanomolaire. Cet effet traduisant le retour des cellules transfectées aux caractéristiques de croissance de la lignée parentale, s'accompagne aussi d'une réversion de la morphologie des transfectants vers le phénotype parental (étalement et perte de réfringence). Plusieurs unités logarithmiques séparent cet effet spécifique de l'effet cytotoxique observé sur les cellules RAT2 dans la gamme des micromolaires, le différentiel le plus favorable étant d'au moins quatre unités pour les produits les plus actifs.

b) Des tests complémentaires sur des lignées de carcinomes humains issues de biopsies cliniques sont effectués. Les lignées utilisées proviennent toutes de l'ATCC (American Type Culture Collection) et le test est réalisé en plaques 96 puits sur une durée de contact avec le produit correspondant à quatre temps de doublement.

#### Résultats :

Une observation au microscope et un dénombrement indirect par la méthode du MTT ont permis de mettre en évidence une activité anti-proliférative avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre d'une centaine de nanomolaires pour les composés de l'invention sur la

lignée EJ138, un carcinome de vessie exhibant une mutation de la protéine H-Ras. Cette inhibition s'accompagne d'un effet sur la morphologie des cellules similaire à celui observé sur les transfectants v-H-ras de rat.

**EXEMPLE C :**     **Test de prénylation in vitro de la protéine Ras :**

5     Les cellules fibroblastiques de rat transfectées par v-H-ras et les cellules de carcinome vésical EJ138 exhibant une mutation H-Ras sontensemencées à forte densité, puis traitées vingt-quatre heures après et pendant quarante-huit heures avec différentes concentrations de composés à tester. Les lysats cellulaires sont déposés sur un gel pour électrophorèse et les protéines séparées sont transférées pour une exploitation en Western blot avec un  
10     anticorps dirigé contre la protéine Ras reconnaissant les formes prénylées ou non.

**Résultats :**

On observe avec les composés de l'invention une modification de la farnésylation de Ras avec un effet moitié de l'ordre de 10 nM, coïncidant avec la puissance sur l'enzyme FTase purifiée.

15     **EXEMPLE D :**     **Test de croissance en agar :**

Les cellules sontensemencées en présence de sérum et de diverses concentrations de composés à tester dans de l'agar pour évaluer leur croissance indépendamment du substrat. Dans ces conditions de croissance dite clonogénique, les cellules RAT2 restent à l'état de cellules isolées et viables pendant la durée de l'expérience (deux semaines). Par contre, les  
20     cellules transfectées par v-H-ras forment des colonies multicellulaires que l'on peut dénombrer et dont on peut mesurer la taille par analyse d'images.

**Résultats :**

Les composés de l'invention inhibent la formation d'agrégats avec une IC50 de l'ordre de 10 nM, sans exercer un effet cytotoxique puisque la majorité des cellules transfectées  
25     traitées par des concentrations supérieures à l'IC50 restent sous forme de cellules isolées et viables comme les cellules RAT2 parentales non traitées.

**EXEMPLE E :**      **Test d'angiogenèse in vitro :**

Ce test consiste à cultiver dans un milieu parfaitement défini et sans sérum des fragments d'aorte de rat dans un gel tridimensionnel de collagène selon une méthode décrite dans Lab Invest 1990, 63, 115-122. Une arborisation vasculaire se met en place dès le troisième jour  
5 de culture, précédée par une émigration importante de fibroblastes individualisés.

**Résultats :**

Dans ces conditions de culture et après cinq jours de contact avec les composés de l'invention, un effet sélectif sur l'inhibition de l'excroissance cellulaire est observé : seules les cellules endothéliales sont affectées avec une IC50 de l'ordre d'une centaine  
10 de nanomolaires.

**EXEMPLE F :**      **Composition Pharmaceutique**

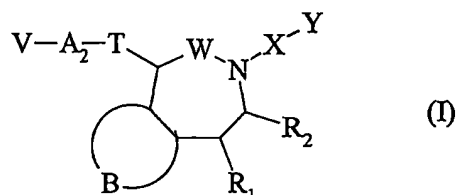
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

	Composé de l'exemple 2 .....	10 g
	Hydroxypropylcellulose .....	2 g
15	Amidon de blé .....	10 g
	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium .....	3 g
	Talc .....	3 g



## REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5     ✓ W représente un groupement CO ou CH<sub>2</sub>
- ✓ X représente une liaison ou un groupement alkylène, -CO-, -S(O)<sub>n</sub>-, \*-S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>-, \*-CO-A<sub>1</sub>-, -A<sub>1</sub>-S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>'-, et -A<sub>1</sub>-CO-A<sub>1</sub>'- (dans lesquels A<sub>1</sub> et A<sub>1</sub>', identiques ou différents, représentent un groupement alkylène et n vaut 0, 1 ou 2), le symbole "\*" représentant le point de rattachement de ces groupements au cycle à 7 chaînons,
- 10    ✓ Y représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements R<sub>6</sub>,
- ✓ R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un groupement R<sub>6</sub>,
- 15    ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble une liaison,
- ✓ T représente un groupement -CH(R<sub>3</sub>)-, -N(R<sub>3</sub>)- ou \*-N(R<sub>3</sub>)CO- (où R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle ou hétéroarylalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements R<sub>5</sub>), le symbole "\*" représentant le point de rattachement de ce
- 20    groupement au cycle à 7 chaînons,

- ✓ V représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle ou hétéroaryle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupement  $R_5$ ,
- ✓  $A_2$  représente un groupement  $[C(R_4)(R'_4)]_p$  où p vaut 0, 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement  $-CH(R_3)-$  ou  $-N(R_3)CO-$  ou p vaut 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement  $-N(R_3)-$ , et  $R_4$  et  $R'_4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué,  $R_7$  ou alkyle substitué par un groupement  $R_7$  (où  $R_7$  représente un groupement  $-OR_3$ ,  $-N(R_3)(R'_3)$ ,  $-S(O)_mR_3$ ,  $-CON(R_3)(R'_3)$ ,  $-N(R_3)COR'_3$ ,  $-N(R_3)SO_2R'_3$ ,  $-SO_2N(R_3)(R'_3)$ ,  $-N(R_3)COO(R'_3)$ , m étant égal à 0, 1 ou 2, et  $R'_3$  peut prendre toutes les valeurs de  $R_3$ ),
- ✓  $R_5$  représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), carbamoyl, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué,
- ✓  $R_6$  représente un atome d'halogène, ou un groupement oxo, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkoxy-carbonyl, perhalogénoalkyle,  $-U-R_{60}$  ou  $-A_{60}-U-R_{60}$ , (dans lesquels  $A_{60}$  représente un groupement alkylène ; U représente une liaison, un atome d'oxygène, ou un groupement  $-NH-$ ,  $-S(O)_m-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-SO_2NH-$  ou  $-NHSO_2-$ , m étant égal à 0, 1, ou 2 ; et  $R_{60}$  représente un groupement alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle),
- ✓ B forme, avec les atomes de carbone qui le portent un groupement aryle ou hétéroaryle, ces groupements étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements,

identiques ou différents, choisis parmi cyano, alkyle, alkoxy, hydroxy ou atomes d'halogène, les aryles et hétéroaryle ainsi définis pouvant être partiellement hydrogénés,

étant entendu que :

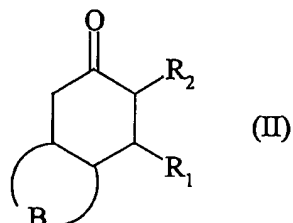
- 5        – le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkoxy linéaire ou ramifié, contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant 1 à 6
- 10        atomes de carbone,
- le terme cycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé contenant 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé ou partiellement insaturé de 5 à 7 chaînons contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et
- 15        soufre,
- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphtyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement mono ou bicyclique, aromatique ou contenant au moins un cycle aromatique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- 20        – le terme substitué affecté aux expressions aryle, hétéroaryle arylalkyle et hétéroarylalkyle, signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,
- 25        – le terme substitué affecté aux expressions cycloalkyle, hétérocycloalkyle, cycloalkylalkyle, et hétérocycloalkylalkyle signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi oxo, cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,
- 30        leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une

base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 3. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels T représente un groupement  $-N(R_3)-$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I), selon la revendication 3 pour lesquels T représente un groupement  $-NH-$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition  
10 à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels  $A_2$  représente un groupement  $-CH_2-$  ou  $-CH_2-CH_2-$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 6. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels  $A_2$  représente un groupement (4-cyanophényl)méthylène, (4-chlorophényl)méthylène, (4-cyanobenzyl)méthylène ou (4-chlorobenzyl)méthylène, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 7. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels V représente un groupement hétéroaryle éventuellement substitué par  $R_5$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 8. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels V représente un groupement imidazolyle éventuellement substitué par  $R_5$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

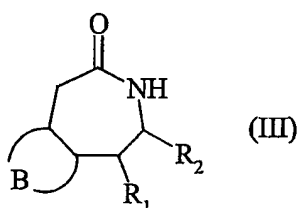
9. Composés de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 3, 4 et 5 pour lesquels V-A<sub>2</sub>-T représente un groupement [(4-cyanobenzyl)-1*H*-imidazolyl-5-yl]méthylamino, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels B représente un noyau benzénique, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 11. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement CO et X-Y représente un groupement benzylique ou benzénique dont la partie phényle est non substituée ou substituée par un ou plusieurs groupements alkyle, ou atomes d'halogène, comme par exemple les groupements méthyl-, fluoro-, chloro-, diméthyl-, (méthyl)(chloro)-, difluoro- ou dichlorobenzyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 12. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement CH<sub>2</sub> et X-Y représente un groupement benzylique ou benzénique dont la partie phényle est non substituée ou substituée par un ou plusieurs groupements alkyle, ou atomes d'halogène, comme par exemple les groupements méthyl-, fluoro-, chloro-, diméthyl-, (méthyl)(chloro)-, difluoro- ou dichlorobenzyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 13. Composés de formule (I), selon la revendication 1 qui sont le 4-{[5-({[3-(2-méthylbenzyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile, le 4-[(5-({[(2-oxo-3-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino]méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile, le 4-{[5-({[3-(2-méthylphényl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-1-yl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



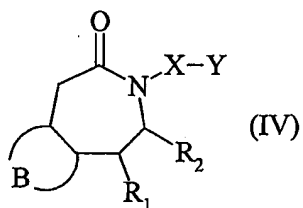
dans laquelle B, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

- 5 que l'on place dans les conditions d'une réaction de Schmidt (NaN<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ou dans les conditions d'un réarrangement de Beckmann (NH<sub>2</sub>OH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) pour obtenir le composé de formule (III) :



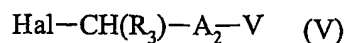
dans laquelle B, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

- 10 qui est soumis, en milieu basique, à l'action d'un composé de formule Hal-X-Y dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, B, X et Y sont tels que définis précédemment,

- 15 ♦ qui est soumis à l'action, en milieu basique fort, d'un composé de formule (V) :

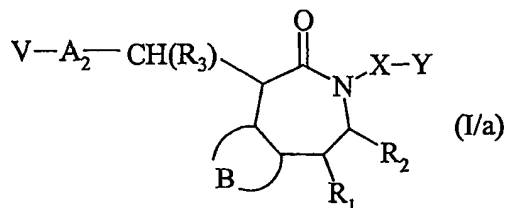


dans laquelle R<sub>3</sub>, A<sub>2</sub> et V sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un

- 69 -

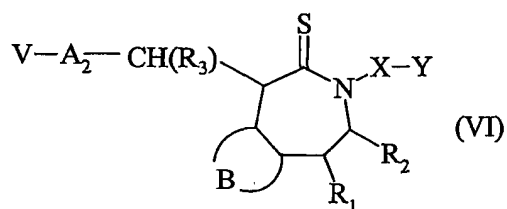
atome d'halogène,

pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



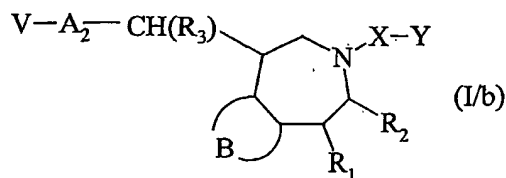
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A_2$ ,  $B$ ,  $X$ ,  $Y$  et  $V$  sont définis comme précédemment,

- 5 composé de formule (I/a) qui peut être soumis à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A_2$ ,  $B$ ,  $X$ ,  $Y$  et  $V$  sont définis comme précédemment,

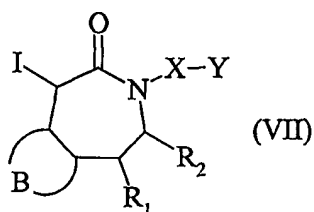
- 10 que l'on soumet successivement au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme  $\text{NaBH}_4$  pour obtenir les composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A_2$ ,  $B$ ,  $X$ ,  $Y$  et  $V$  sont définis comme précédemment,

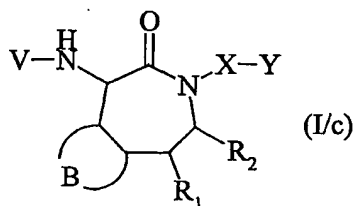
- 15 ♦ ou composé de formule (IV) qui est soumis à un traitement par l'iode pour conduire au composé de formule (VII) :

- 70 -



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont tels que définis précédemment,

- que l'on soumet à l'action d'une amine aromatique pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

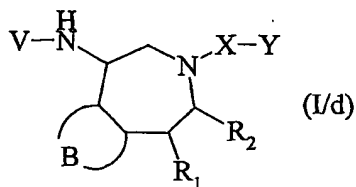


5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y et V sont tels que définis précédemment,

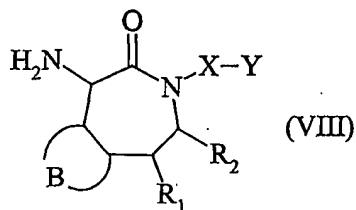
composé de formule (I/c) qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme  $\text{NaBH}_4$  pour obtenir les composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :

10



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y et V sont tels que définis précédemment,

- ou que l'on soumet à l'action de l'azidure de sodium, suivi d'une réduction en présence de triphénylphosphine pour conduire à l'amine de formule (VIII) :



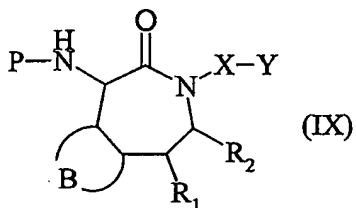
15



- 71 -

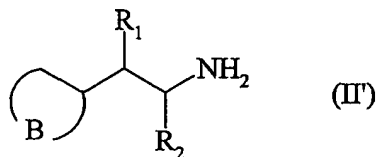
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont tels que définis précédemment,

dont la fonction amine est protégée par un groupement protecteur P comme le *tert*butoxycarbonyle pour conduire au composé de formule (IX) :



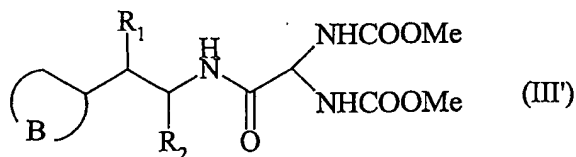
5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont définis comme précédemment et P représente un groupement protecteur,

(composé de formule (IX) pour lequel P représente un groupement méthoxycarbonyle qui peut être avantageusement obtenu à partir du composé de formule (II') :



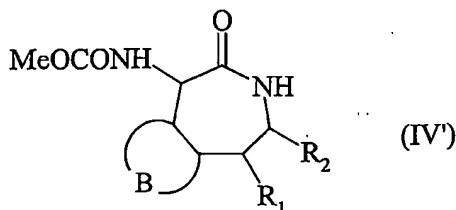
10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et B sont définis comme précédemment,

qui est soumis à l'action du bis[(méthoxycarbonyl)amino]acétate de méthyle pour conduire au composé de formule (III') :



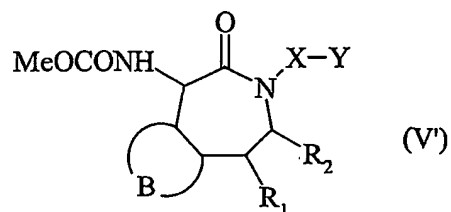
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et B sont définis comme précédemment,

15 qui est cyclisé en milieu acide pour conduire au composé de formule (IV') :



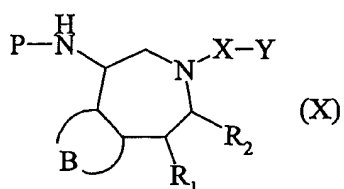
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et B sont définis comme précédemment,

sur lequel on condense un composé de formule Hal-X-Y tel que défini précédemment pour obtenir le composé de formule (V') :



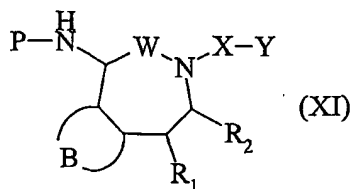
5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont tels que définis précédemment),

composé de formule (IX) qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme  $\text{NaBH}_4$  pour obtenir les composés de formule (X) :



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X et Y sont définis comme précédemment et P représente un groupement protecteur,

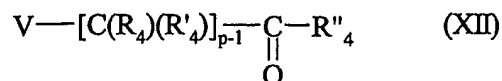
les composés de formule (IX) et (X) formant le composé de formule (XI) :



15 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y et P sont définis comme précédemment et W est tel que défini dans la formule (I),

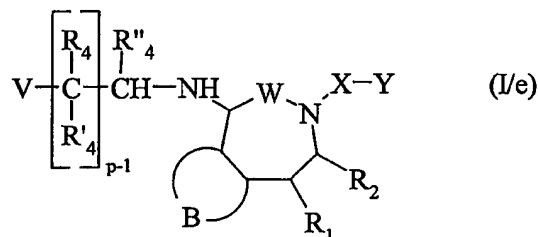
composé de formule (XI) dont on déprotège la fonction amine sur laquelle on condense ensuite :

un composé de formule (XII) :



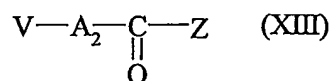
dans laquelle V est tel que défini précédemment,  $R_4$  et  $R'_4$  sont tels que définis dans la formule (I),  $R''_4$  représente les mêmes groupements ou atomes que ceux définis par  $R_4$  ou  $R'_4$ , et p est égal à 1, 2, 3 ou 4,

pour conduire, après réduction, au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



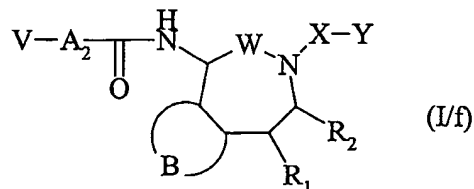
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y, V, W,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R''_4$  et p sont définis comme précédemment,

ou un composé de formule (XIII) :



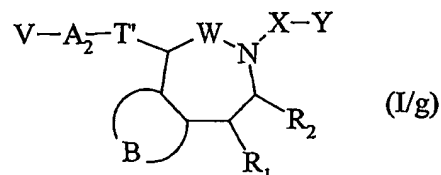
dans laquelle V et  $A_2$  sont tels que définis précédemment et Z représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy,

pour obtenir le composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , B, X, Y, V, W et  $A_2$  sont définis comme précédemment,

les composés de formule (I/c), (I/d), (I/e) et (I/f) pouvant être soumis à un agent alkylant Hal-R''<sub>3</sub> dans lequel Hal représente un atome d'halogène et R''<sub>3</sub> peut prendre toutes les valeurs de R<sub>3</sub> à l'exception de l'atome d'hydrogène pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I):



5

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, B, X, Y, V, W et A<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, et T' représente un groupement -N(R''<sub>3</sub>)- ou -N(R''<sub>3</sub>)CO- où R''<sub>3</sub> est défini comme précédemment,

l'ensemble des composés de formule (I/a) à (I/g) formant l'ensemble des composés de formule (I),

10

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15

15. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

20

16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cancéreuses.

- 75 -

17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement de la resténose après angioplastie ou chirurgie vasculaire, et de la neurofibromatose de type I.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/00149

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/12 C07D401/12 C07D401/14 A61K31/55 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 38665 A (ANTHONY NEVILLE J ; FISHER THORSTEN E (US); HUTCHINSON JOHN H (US);) 23 October 1997 (1997-10-23) example 40 page 60-62 claims 11-17, 23, 28, 33, 36 ----	1, 12
A	WO 96 30343 A (MERCK & CO INC ; ANTHONY NEVILLE J (US); CICCARONE TERENCE M (US);) 3 October 1996 (1996-10-03) page 36 -page 40 claims 32-42 ----	1, 12
A	WO 97 36605 A (MERCK & CO INC ; GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US); WAI) 9 October 1997 (1997-10-09) examples 1-3 claims 3, 9, 11-29 ----- -/-	1, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2002

Date of mailing of the international search report

29/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/00149

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 01434 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 14 January 1999 (1999-01-14) example 12 claims 9,18 -----	1,12
A	WO 00 34437 A (GRAHAM SAMUEL L ;MERCK & CO INC (US); SHAW ANTHONY W (US); SOLMS S) 15 June 2000 (2000-06-15) claims 11-22,27,31,35,38 -----	1,12
A	WO 94 26723 A (MARSTERS JAMES C JR ;MCDOWELL ROBERT S (US); GENENTECH INC (US); J) 24 November 1994 (1994-11-24) table IIIA claim 8 page 4, line 12 - line 18 -----	1,12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/00149

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738665 A	23-10-1997	AU 715202 B2	20-01-2000
		AU 2734797 A	07-11-1997
		CA 2249601 A1	23-10-1997
		EP 0944388 A2	29-09-1999
		JP 2001519766 T	23-10-2001
		WO 9738665 A2	23-10-1997
		US 6248756 B1	19-06-2001
		US 5891889 A	06-04-1999
WO 9630343 A	03-10-1996	US 5856326 A	05-01-1999
		AU 710672 B2	23-09-1999
		AU 5322396 A	16-10-1996
		BG 101973 A	29-05-1998
		BR 9607953 A	14-07-1998
		CA 2216707 A1	03-10-1996
		CN 1195340 A	07-10-1998
		CZ 9703062 A3	18-03-1998
		EE 9700314 A	15-06-1998
		EP 0820445 A1	28-01-1998
		HR 960143 A1	30-04-1998
		HU 9801883 A2	28-06-1999
		JP 3043815 B2	22-05-2000
		JP 10511098 T	27-10-1998
		NO 974457 A	28-11-1997
		NZ 305254 A	29-03-1999
		PL 322549 A1	02-02-1998
		SK 129297 A3	06-05-1998
		TR 9701056 T1	21-02-1998
		WO 9630343 A1	03-10-1996
		ZA 9602433 A	02-10-1996
WO 9736605 A	09-10-1997	AU 717190 B2	23-03-2000
		AU 2542597 A	22-10-1997
		CA 2249641 A1	09-10-1997
		EP 0897303 A1	24-02-1999
		JP 2000508631 T	11-07-2000
		WO 9736605 A1	09-10-1997
		US 5965578 A	12-10-1999
WO 9901434 A	14-01-1999	AU 734721 B2	21-06-2001
		AU 7971998 A	25-01-1999
		CN 1261880 T	02-08-2000
		EP 0994856 A1	26-04-2000
		HU 0004148 A2	28-10-2001
		JP 2002507989 T	12-03-2002
		NO 996571 A	23-02-2000
		PL 337697 A1	28-08-2000
		TR 9903331 T2	21-06-2000
		WO 9901434 A1	14-01-1999
		ZA 9805778 A	20-01-2000
WO 0034437 A	15-06-2000	AU 2477400 A	26-06-2000
		WO 0034437 A2	15-06-2000
		US 6284755 B1	04-09-2001
		US 2002037888 A1	28-03-2002
WO 9426723 A	24-11-1994	AU 6909194 A	12-12-1994
		CA 2160786 A1	24-11-1994



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/00149

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9426723	A	EP 0698015 A1	28-02-1996
		EP 0763537 A2	19-03-1997
		JP 9500615 T	21-01-1997
		WO 9426723 A2	24-11-1994
		US 5843941 A	01-12-1998
		US 5532359 A	02-07-1996
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D      nde Internationale No  
PCT/FR 02/00149

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7    C07D403/12    C07D401/12    C07D401/14    A61K31/55    A61P35/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7    C07D    A61K    A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 38665 A (ANTHONY NEVILLE J ; FISHER THORSTEN E (US); HUTCHINSON JOHN H (US);) 23 octobre 1997 (1997-10-23) exemple 40 page 60-62 revendications 11-17, 23, 28, 33, 36 ---	1, 12
A	WO 96 30343 A (MERCK & CO INC ; ANTHONY NEVILLE J (US); CICCARONE TERENCE M (US);) 3 octobre 1996 (1996-10-03) page 36 - page 40 revendications 32-42 ---	1, 12
A	WO 97 36605 A (MERCK & CO INC ; GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US); WAI) 9 octobre 1997 (1997-10-09) exemples 1-3 revendications 3, 9, 11-29 --- <div style="text-align: right;">-/--</div>	1, 12
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center;">18 avril 2002</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center;">29/04/2002</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center;">Seitner, I</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D      nde Internationale No  
PCT/FR 02/00149

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 01434 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 14 janvier 1999 (1999-01-14) exemple 12 revendications 9,18 -----	1,12
A	WO 00 34437 A (GRAHAM SAMUEL L ;MERCK & CO INC (US); SHAW ANTHONY W (US); SOLMS S) 15 juin 2000 (2000-06-15) revendications 11-22,27,31,35,38 -----	1,12
A	WO 94 26723 A (MARSTERS JAMES C JR ;MCDOWELL ROBERT S (US); GENENTECH INC (US); J) 24 novembre 1994 (1994-11-24) tableau IIIA revendication 8 page 4, ligne 12 - ligne 18 -----	1,12

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D n de Internationale No

PCT/FR 02/00149

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9738665	A	23-10-1997	AU 715202 B2	20-01-2000
			AU 2734797 A	07-11-1997
			CA 2249601 A1	23-10-1997
			EP 0944388 A2	29-09-1999
			JP 2001519766 T	23-10-2001
			WO 9738665 A2	23-10-1997
			US 6248756 B1	19-06-2001
			US 5891889 A	06-04-1999
WO 9630343	A	03-10-1996	US 5856326 A	05-01-1999
			AU 710672 B2	23-09-1999
			AU 5322396 A	16-10-1996
			BG 101973 A	29-05-1998
			BR 9607953 A	14-07-1998
			CA 2216707 A1	03-10-1996
			CN 1195340 A	07-10-1998
			CZ 9703062 A3	18-03-1998
			EE 9700314 A	15-06-1998
			EP 0820445 A1	28-01-1998
			HR 960143 A1	30-04-1998
			HU 9801883 A2	28-06-1999
			JP 3043815 B2	22-05-2000
			JP 10511098 T	27-10-1998
			NO 974457 A	28-11-1997
			NZ 305254 A	29-03-1999
			PL 322549 A1	02-02-1998
			SK 129297 A3	06-05-1998
			TR 9701056 T1	21-02-1998
			WO 9630343 A1	03-10-1996
			ZA 9602433 A	02-10-1996
WO 9736605	A	09-10-1997	AU 717190 B2	23-03-2000
			AU 2542597 A	22-10-1997
			CA 2249641 A1	09-10-1997
			EP 0897303 A1	24-02-1999
			JP 2000508631 T	11-07-2000
			WO 9736605 A1	09-10-1997
			US 5965578 A	12-10-1999
WO 9901434	A	14-01-1999	AU 734721 B2	21-06-2001
			AU 7971998 A	25-01-1999
			CN 1261880 T	02-08-2000
			EP 0994856 A1	26-04-2000
			HU 0004148 A2	28-10-2001
			JP 2002507989 T	12-03-2002
			NO 996571 A	23-02-2000
			PL 337697 A1	28-08-2000
			TR 9903331 T2	21-06-2000
			WO 9901434 A1	14-01-1999
			ZA 9805778 A	20-01-2000
WO 0034437	A	15-06-2000	AU 2477400 A	26-06-2000
			WO 0034437 A2	15-06-2000
			US 6284755 B1	04-09-2001
			US 2002037888 A1	28-03-2002
WO 9426723	A	24-11-1994	AU 6909194 A	12-12-1994
			CA 2160786 A1	24-11-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D n° Internationale No

PCT/FR 02/00149

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9426723 A		EP 0698015 A1	28-02-1996
		EP 0763537 A2	19-03-1997
		JP 9500615 T	21-01-1997
		WO 9426723 A2	24-11-1994
		US 5843941 A	01-12-1998
		US 5532359 A	02-07-1996
<hr/>			